OLIGOSACCHARIDE DERIVATIVE HAVING ANTIINFLAMMATORY AND ANTIALLERGIC ACTION

Publication number: JP5178876 Publication date:

1993-07-20

OSAWA NOBUO; TAKAHASHI YASUO; KATO KAZUO;

Inventor:

Applicant:

NISHIJIMA KAZUMI MOCHIDA PHARM CO LTD

Classification:

- international:

A61K31/70; A61K31/7012; A61K31/7024;

A61K31/7028; A61P29/00; A61P37/08; A61P43/00; C07H7/033; C07H13/06; C07H15/10; C12N9/99;

A61K31/70; A61K31/7012; A61K31/7024;

A61K31/7028; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; C07H7/00; C07H13/00; C07H15/00; C12N9/99; (IPC1-7): A61K31/70; C07H7/033; C07H13/06; C07H15/10;

C12N9/99

- european:

Application number: JP19910346911 19911227 Priority number(s): JP19910346911 19911227

Report a data error here

Abstract of JP5178876

PURPOSE:To obtain the subject derivative, having antiallergic, antiinflammtory and hyaluronidase inhibiting actions and useful as an antiallergic agent, etc. CONSTITUTION: The objective glucuronic acid derivative having 2-8 constituent units expressed by formula I (R1 is H, protecting group or formula II, with the proviso that OR" may be trans-bond, etc., with respect to COOR<4> of the glucuronic acid derivative when R<1> is H or protecting group and R<1> indicates group expressed by formula II [R<10>, R<12> and R<13> are H or protecting group; R<11> is azide or formula III (R<14> and R<15> are same as R<10>)] when R<1> is formula II; R<2> to R<8> are same as R<10>; R<9> is H, protecting group or formula IV (R<16> to R<19> are same as R<10>); (n) is 0-4, with the proviso that R<1> is formula II and R<9> is formula IV when (n) is 0; R<1> and R<9> are H or protecting group when (n) is 4, with the proviso that the protecting group is 1-8C alkyl, etc., which may be substituted}, an oligosaccharide having a galactosamine derivative, its salt, solvate or solvate of the salt, e.g. 4-O-(2-acetamido-2-deoxy-beta-D- galactopyranosyl)-D-glucopyranuronic acid. The compound expressed by formula I is obtained by reacting, e.g. a basic unit expressed by formula V (R is releasable group, etc.; N<1> is N-containing group) with a basic unit expressed by formula VI.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

ン誘導体を有するオリゴ糖、設オリゴ糖の塩、溶媒和物

または塩の溶媒和物。式(1)

[16]

(11)特許出願公開番号

特開平5-178876

(43)公開日 平成5年(1993)7月20日

技術表示箇所			審査群求 朱群求 覇求項の数24(全 22 頁) 最終頁に続く	(71)出願人 000181147 ***********************************	M H W W W W W W W W W W M M M M M M M M	nnya 人 体 片 集 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬	株式会社内(72)発明者 髙 橋 埼 雄
FI			審查關求	(71)	(49)	<u></u>	(72)
庁内整理番号	8314-4C				.Я <i>х</i> тв		
檢別記号	ABE	AED		特颜平3—346911	平成3年(1991)12月27日		
7/033	31/70	00/0	3	nto.			
(51)Int.Cl.*	A 6 1 K 31/70	08/8		(21)出願番号	(22)出題日		

(54)【発明の名称】 抗炎症・抗アレルギー作用を有するオリゴ糖誘導体

[構成] 一般式 (1)

١.

特定の基を表し、K2からK8は同一または異なって水楽 ロン酸誘導体または特定の基を装し、nはOから4の整 数を表す)で扱される構成単樹単位2~8個からなるオ 物、およびそれらを有効成分として含有する抗アレルギ (式中、R1は水浆原子、ガラクトサミン誘導体または 原子または特定の基を扱し、R9は、水素原子、グルク リゴ糖、波オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩の溶媒和 一剤、抗炎症剤またはヒアルロニダーゼ阻害剤。

【効果】本発明のオリゴ糖核導体は、抗アレルギー作 用、枕炎症作用およびヒアルロニダーゼ阻害作用を有 し、医薬として有用である。

8個からなる、グルクロン酸酪苺体およびガラクトサミ [特許勘次の範囲]

COOR CH₂OR⁸ R,0 å

(11)を数す。(ただし、R1が水紫原子または保護 基である場合、OR! はグルクロン酸誘導体のCOOR [式 (1) 中、R 1 は水楽原子、保護基または下記式 4 に対してトランス結合またはシス結合であってもよ い。また、R ' が式 (11) である場合、式 (11)

東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬

東京都新宿区四谷一丁目7番地 特田製薬

加藤和夫 株式会社内

(72)発明者

式 (11) 中、R¹⁰、R¹²およびR¹³は同一または異な って水探原子または保護基を扱し、R¹¹ は、アジド基ま たは下配式 (1111) を安す。式 (1111)

最終頁に続く

(外1名)

弁理士 被辺·望稔

(74)代理人

株式会社内

-NR14 R15

式 (1111) 中、R¹⁴ およびR¹⁵ は、同一または異なっ て水紫原子または保護基を投す) :式(1)中、R2か らR® は同一または異なって水浆原子または保護基を扱 寸:式 (1) 中、R⁹は、水紫原子、保護基または下配 式(1V)を投す。式(1V) [(24]

8 もよく、置換されていてもよい炭素原子数1から8の正 鎖または分枝鎖のアルキル、置換されていてもよい炭楽 (式 (IV) 中、K 16 から R 19 は同一または異なって水 寮原子または保護基を表す):式(Ⅰ)中、n は0から れる基である。 nが4のとき、R'およびR9は同一また → (IV) 中、保護基は互いに同一または異なっていて (11) で安される基であり、R⁹は式(IV)で安さ は異なって木繋原子または保護基である。) : 式 (1) 4の整数を投す。(ただし、nが0のとき、R'は式

されていてもよい炭素原子数1から8の直鎖または分枝 さらに、R"を除くR」からR!9の任意の保護括2つが ジリデン、または、鉛換されていてもよいフタロイルで 鎖のアシル、鉛換されていてもよい芳香族アシル、また は、囮換されていてもよい芳香族アルキルである。また 一緒になって、置機されていてもよい炭素原子数3から 8のアルキリデン、置換されていてもよい炭素原子数3 から8の環状アルキリデン、図換されていてもよいベン 原子数2か58の直鎖または分枝鎖のアルケニル、囮換 20

水素原子または前記式 (11) で扱される基であり、R [請求項2] 前記式(1)~(1V)において、R'が り、R5およびR4がアセチル基である請求項1に記載 'からR'およびR'からR'が水漿原子であり、R'が水 R¹⁰、R¹²、R¹³およびR¹⁵からR¹⁹が水紫原子であ **森原子または前記式 (IV)で装される基であり、**

[請求項3] 前記構成単糖単位が2個である請求項1に 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、該オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩 媒和物。

のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有

するオリゴ艦、該オリゴ艦の塩、溶媒和物または塩の溶

8

【請求項4】前記構成単標単位が3個である請求項1に 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩

【語求項5】前記構成単糖単位が4個である請求項1に 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩

たは保護基であり、nが1である開水項1に記載のグル クロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有するオ [簡求項6] 前記式(1)において、R9が木梁原子ま リゴ獣、波オリゴ蛇の塩、溶媒和物または塩の溶媒和 [韓来母7] 庶韶式 (I) において、R'からR'および 朝来項6に記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサ R6からR9が水浆原子であり、R5がアセチル基である

£

[静米項8] 前記式 (1) において、R'が下記式 (7): 决(7)

物または塩の溶媒和物。

で表される基であり、R2からR4およびR6からR9が本 のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有 するオリゴ獣、故オリゴ獣の塩、溶媒和物または塩の溶 報原子であり、K⁵がアセチル基である請求項6に記載

[請米項9] 請求項1に記載のオリゴ群、該オリゴ糖の 塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの有 幼成分とするヒアロニダーゼ肌害剤。

[請求項10] 請求項2に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

[請求項12] 請求項4に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 [請求項11] 請求項3に記載のオリゴ艦、該オリゴ艦 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの [請求項13] 請求項5に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 行効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

[請求項15] 請求項7に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 【請求項14】請求項6に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

[請求項16] 請求項8に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの

[精末項17] 請求項1に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

[請求項18] 請求項2に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 自分成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

20 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 【群米項19】 翻米項3に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖

行効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 【請求項20】 額求項4に配載のオリゴ糖、該オリゴ糖 育効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの [請求項21] 闘求項5に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 【請求項22】 韻水項6に記載のオリゴ糖、数オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 育効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 [船水項23] 額水項7に記載のオリゴ糖、数オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 [請求項24] 請求項8に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

[発明の詳細な説明]

8 個からなるグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン 誘導体を有するオリゴ艦、該オリゴ糖の塩、溶媒和物ま たは塩の溶媒和物に関してであり、さらにそれを有効成 分とするとアルロニダーゼ阻害剤、アレルギー性疾患剤 作用を有するオリゴ糖誘導体である、構成単糖単位2~ [産業上の利用分野] 本発明は、抗炎症・抗アレルギー および抗炎症剤に関するものである。 [0002]

ェナム酸などがある。しかし、これらの聚剤は、臨床上 ン、クロルフェニラミンなど、気管支端电治療剤である クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、副腎皮質ス アロイド剤であるヒドロコルチゾン、プレドニゾロンな ど、非ステロイド抗炎症剤であるインドメタシン、メフ 問題となる副作用を有している。例えば抗ヒスタミン剤 は鎮静作用、眼気、口渇、悪心および嘔吐などの副作用 を示すことが知られており、開腎皮質ステロイドは副腎 **以質機能障害などの強い副作用を示すことが知られてい** 5。剛作用が少なく、活性の強い薬物が望まれているの 【従来の技術】既存の抗アレルギー剤、抗炎症剤として は、例えば、抗ヒスタミン剤であるジフェンヒドラミ

[0003] 近年、既存の杭アレルギー剤であるクロモ グリク酸ナトリウム (以下、DSCGと略す) 、トラニ ラスト、既存の抗炎症薬である、アスピリン、インドメ タシンなどにヒアルロニダーゼ阻容作用があり、その阻 音作用が治療効果の一翼を担っていることが示唆されて

m. Pharm. Bull.) 33卷, 642頁(19 従って、ヒアルロニダーゼの活性を阻容する化合物を探 究することは、新しい抗アレルギー作用、抗炎症作用を 有する化合物を見いだす一つの指標となり得るものであ 85年) および炎症4巻、437頁 (1984年)]。

コ多糖の一種で、D-グルクロン酸とN-アセチル-D 分解する作用を有する酵素である。ヒアルロン酸は、ム ーグルコサミンから構成され、動物組織の細胞間質に多 く、関節液、皮膚その他の結合組織に存在し、微生物や [0004] ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸を加水 **草物の侵入、伝播および癌細胞の転移の防止などに役だ** っていると考えられている。また、ヒアルロン酸は脊椎 助物の卵細胞の外膜にも存在し、授料に際してヒアルロ ニダーゼで分解されると、精子の侵入が可能となる。

【0005】一方ヒアルロニダーゼは、起炎酔紫の一組 1型アレルギー反応に関与し、肥満細胞からの脱敷粒反 **応を支配する群繋であるともいわれている。また、哺乳** であると考えられており、炎症およびアレルギー、特に 助物では精子に存在し、授精に関与していることが知ら れている。また、ある種の病原菌は、ヒアルロニダーゼ を分泌し、結合組織のヒアルロン酸を分解しながら組織 に殴入することが知られている。従って、ヒアルロニダ **一ゼを阻害する化合物は、抗アレルギー作用、抗炎症作** 用をはじめとして、例えば、避妊作用、癌転移抑制およ び抗菌作用などの分野での利用が期待できる。

用なオリゴ糖に関するものであり、関連する先行技術と るが、医薬としての用途の記載はない。カルボハイドレ しては次のようなものがある。 パイオケミカル アンド 【0006】本発明は、ヒアルロニダーゼ阻害作用、抗 アレルギー作用および抗炎症作用を有し、医薬として有 4) GlcA (81-3) GalNAcが開示されてい (Biochem. Biophys. Res. Comm un) 25卷, 239頁 (1966年) は, NMRによ る糖のコンホメーション同定に関するものであり、グル クロン酸 (以下、適宜GloAと略す) およびNーアセ ート リサーチ (Carbohydr. Res.) 15 GalnAcの記載があるが、塩基性条件による加水分 解に関するもので、医薬としての用途の記載はない。西 ドイツ特許DE2521765には、Dーグルクロン酸 が鼻および胃などの粘膜の炎症および二次的に生じるア るが、具体的な薬理データの開示はない。さらに、単態 チルガラクトサミン(以下、適宜GaINAcと略す) 巻、300頁 (1970年) は、G1cA (β1-3) バイオフィジカル リサーチ コミュニケーション からなるGicA (81-3) GaiNAc (81-

また、単位のみの開示であり、オリゴ姫に関する記載は るが、ヒアルロニダーゼ阻害作用、抗アレルギー作用お 402号公報には、ガラクトサミンとウロン酸の交互配 などとして有効なエステル化ウロン酸とヘキソサミンの 交互配列を有する偶数オリゴ糖の記載があるが、奇数の **症および抗ヒスタミン作用を有するガラクツロン酸メチ** 動脈硬化症などに有効なガラクトサミンとウロン酸の交 互配列を有するオリゴ糖およびその製法が記載されてい 列を有するグリコサミノグリカンの硫酸化方法および酸 硫酸化グリコサミノグリカンのうち、特に、構成単轄単 位数が8 以下の物質が、糸球体腎炎、リューマチ模関節 炎及びアレルギー症状として現れるある種の避発感覚過 ゼ阻容作用などについては朋示がない。また、硫酸化さ れていないグリコサミノグリカンについては、原料とし ての記載があるのみで、その薬型活性についても何も開 示がない。特開昭62-36394号公報には、育毛剤 ゼ阻容作用、抗アレルギー作用および抗炎症作用の記載 ンス特許FR2449452には、抗アレルギー、抗炎 よび抗炎症作用に関する記載はない。特別昭62-27 製性症状のごとき特定形態の免疫不均衡に起因する障害 の治療に有用である旨の記載がある。しかしながら、ア オリゴ糖については記載がなく、また、ヒアルロニダー のみの開示であり、オリゴ糖に関する記載はない。 フラ レルギー性疾患モデルに対する有効性、ヒアルロニダー ルの記載があるが、具体的な薬理データの開示はない。 ない。特表昭59-501906号公報には、血栓症、

[0000]

[発明が解決しようとする課題] 本発明の目的は、抗炎 症・抗アレルギー作用を有するオリゴ糖誘導体を提供す るものである。さらに本発明は、該オリゴ誘導体を少な アレルギー性疾患治療剤および抗炎症剤を提供するもの くとも1つの有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤、

[8000]

[即題を解決するための手段] 前記課題を解決するため こ、本発明者らは化学合成したフラグメントおよび各種 ムコ多糖を切断、単離したフラグメントの性状および薬 理作用について検討した結果、本発明のオリゴ糖誘導体 に、強力な抗アレルギー作用、抗炎症作用およびヒアル ロニダーゼ阻害作用を見いだし、本発明を完成するに至

(1) で扱される構成単糖単位2~8個からなる、グル 1 ロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有するオ リゴ糖、該オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物 【0009】 すなわち、本発明の第1億様は、下記式 を提供するものである。 式 (1)

(11)を投す。(ただし、R!が水梁原子または保護 据である場合、OR! はグルクロン酸誘導体のCOOR [式 (1) 中、R は木紫原子、保護基または下記式 「に対してトランス結合またはシス結合であってもよ い。また、R! が式 (11) である場合、式 (11)

2

式 (11) 中、R W、R 12 およびR 13 は同一または異な って木素原子または保護基を扱し、RIIは、アジド基ま たは下記式 (111) を表す。式 (111)

20

[(8]

て水素原子または保護基を装す) : 式(1) 中、R2 か 式 (111) 中、R¹⁴およびR¹⁵は、同一または異なっ らR® は同一または異なって水茶原子または保護基を扱 寸:式(1)中、R9は、水彩原子、保護基または下記 式(1V)を表す。式(1V)

8

[67]

※原子または保護基を表す):式(Ⅰ)中、nは0から (式 (IV) 中、R 16 からR 19 は同一または異なって木 (11) で扱される基であり、R⁹は式 (1V) で扱さ 4の整数を投す。 (ただし、nが0のとき、R'は式

れる基である。nが4のとき、R'およびR9は同一また もよく、盥焼されていてもよい炭素原子数1から8の直 **類または分枝鎖のアルキル、隘換されていてもよい炭素** 原子数2から8の直鎖または分枝数のアルケニル、配換 類のアシル、囮換されていてもよい芳香族アシル、また は、隘機されていてもよい芳香族アルキルである。また さらに、R"を除くR」からRBの任意の保護基2つが 一緒になって、固換されていてもよい炭素原子数3から 8のアルキリデン、隘機されていてもよい炭素原子数3 から8の環状アルキリデン、脳機されていてもよいペン ジリデン、または、置換されていてもよいフタロイルで ~ (IV) 中、保護基は互いに同一または異なっていて されていてもよい炭素原子数1から8の正鎖または分枝 は異なって木素原子または保護基である。) : 式(1) **क5**₀]

[0010]特に、前記構成単簡単位が2、3または4 固からなる場合に好適である。

ルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有する オリゴ糖、該オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩の溶媒和 [0011] 本発明の第2億様は、第1億様に記載のグ 物を少なくとも 1 つの有効成分とするヒアルロニダーゼ 阻泊剤を提供する。 [0012] さらに、本発明の第3億様は、第1億様に を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩 の浴媒和物を少なくとも1つの有効成分とするアレルギ 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体

[0013]以下、本発明の第1版様について詳しく説 一性疾患治療剤および抗炎症剤を提供する。

グルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有す るオリゴ姫は、下記式 (1) で扱される化合物である。 [0014] 本発明の構成単糖単位2~8個からなる、

(11)を安す。(ただし、R!が水採原子または保護 基である場合、OR! はグルクロン酸誘導体のCOOR [式 (1) 中、R は水素原子、保護基または下記式 4 に対してトランス結合またはシス結合であってもよ い。また、R! が式 (11) である場合、 [0016]共(11)

式 (11) 中、R10、R12 およびR13 は同一または異な って水衆原子または保護基を安し、R ¹¹ は、アジド基ま

たは下記式 (1111) を扱す。 [0017]共(111)

[化12]

式 (1111) 中、R14 およびR15 は、同一または異なっ て水器原子または保護基を安す) :式(1)中、R2か ら凡8 は同一または異なって水浆原子または保護基を扱 す:式(I)中、R9は、水紫原子、保馥茲または下配 式 (1 V) を扱す。

[0018]以(11)

(式 (1 V) 中、R 16 からR 19 は同一または異なって水

紧原子または保護基を安す):

4のとき、R1およびR9は同一または異なって水素原子 または保護基である。):式(1)~(1V)中、保護 基は互いに同一または異なっていてもよく、囮換されて いてもよい炭素原子数1から8の直鎖または分枝鎖のア ルキル、囮換されていてもよい炭茶原子数2から8の直 **質または分枝質のアルケニル、囮換されていてもよい炭 報原子数1か58の直鎖または分枝鎖のアシル、置換さ** れていてもよい芳香族アシル、または、囮換されていて R1 からR19 の任意の保護基2つが一緒になって、脳換 **型換されていてもよい炭素原子数3から8の環状アルキ** もよい芳香族アルギルである。またさらに、K^{II} を除く (ただし、nが0のとき、R'は式(11)で投される 基であり、R9は式 (IV) で姿される基である。nが 【0019】式 (1) 中、nは0から4の整数を投す。 されていてもよい炭素原子数3から8のアルキリデン、

₽

特間平5-178876

9

グルクロン酸誘導体が交互に直鎖状に結合した構造から ~ (IV) で扱され、下配式 (VI) で示されるローガ [0020] すなわち、本発明のオリゴ糖は、式(1) ラクトサミン誘導体と下配式(VII)で示されるロー リデン、啞機されていてもよいペンジリデン、または、 なるオリゴ姫である。具体例としては、2 糖類、3 糖 置換されていてもよいフタロイルである。]

[0021]共(VI)

2

頃、4糖類をはじめとして、5糖類、6糖類、7糖類、

[式 (VI) 中、N1 は強聚含有甚を扱し、R' は水緊 **東子または保護基を表す。** [0022]共(11)

[K15]

り、R° は式(1 V)で扱される基である。すなわち、 [式 (V 1 1) 中、R' は水紫原子または保護基を変 す。]式(1)において、nは0から4の盤数を表す が、nが0のときR! は式(11)で扱される基であ 下記式(VIII)で安されるオリゴ糖である。 [0023]式(V111) ຂ

版、1991年)に扱されている各種の保護基を含むも 【0024】本発明で言う保護基とは、セオドラ ダブ ya- My-> (Theodora W. Green e) 若、プロテクティブ ゾループ イン オルガニッ クシンセンス (Protective Groups in Organic Synthesis) (第2

[0025] 上記式(I)~(IV)中で示される保護 基は、置換されていてもよい炭素原子数1から8の直鎖 または分枝鎖のアルキルとしては例えば、メチル、エチ

ル、1ープロペニル、2ープロペニル、ブテニルまたは ペンチル、オクチル、メトキシメチル(MOM)、第三 极ブチルチオメチル、1ーエトキシエチル、シロキシメ チルまたは2ーメトキシエトキシメチル (MEM) など を安し、置後されていてもよい炭素原子数2から8の直 オクテニルなどを装し、置換されていてもよい模器原子 **ル、プロピル、インプロピル、ブチル、第三級ブチル、** 類または分枝類のアルケニルとしては例えば、エテニ 数1から8の直鎖または分枝類のアシルとしては例え

ş ば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バ ていてもよいペンジリデンまたは超微されていてもよい いてもよいヘンジルとしては倒えば、41メトキツヘン れていてもよいフタロイルなどが好ましく、さらに好ま ゾイルなどを表し、置換されていてもよい芳香族アルキ いてもよいトリフェニルメチルなどを投し、置換されて レリルまたはピパロイル、またはハロゲン化アシルなど を扱し、ハロゲン化アシルとしては例えば、クロロアセ チル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフ ルオロアセチルなどを装し、置換されていてもよい芳香 ルとしては何えば、迢敷されていてもよいベンジル、迢 換されていてもよいジフェニルメチルまたは悩後されて ジルなどを投す。さらに、式(I)~(IV)中で示さ れる保護基は、R11を除くR1からR19の任意の保護基 2つが一緒になって、1つの保護店を扱してもよく、そ の時、保護基は、監挽されていてもよい炭素原子数3か 58のアルキリデンとしては例えば、ブロピリデン、ブ チリデンまたはオクチリデンなどを装し、置換されてい てもよい 炭素原子数 3から8の環状アルギリデンとして たはシクロヘブチリデンなどを扱し、加えて、脳換され フタロイルなどを表す。木酸店の保護店としては監換さ れていてもよい以素原子数1から8の直鎖または分枝鎖 のアシル、配換されていてもよい芳香族アルキル、配換 されていてもよい
炭素原子数2から8の
直鎖または分枝 似のアルケニルまたは位換されていてもよいペンジリデ ンなどが好ましく、さらに好ましくはアセチル、ベンジ ミノ基の保護基としては、置換されていてもよい侵楽原 子数1から8の直鎖または分枝類のアシルまたは置換さ しくはアセチルまたはフタロイルなどを装し、カルボキ シル基の保護基としては、置換されていてもよい炭素原 **族アシルとしては倒えば、ベンブイル、パラクロロベン** は例えば、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデンま ル、11プロペニルまたはベンジリデンなどを投し、ア

されていてもよい芳香族アルキルなどが好ましく、さら に好ましくは、メトキシメチル、メチルまたはジフェニ ルメチルなどを投す。上記保護基は、同一のオリゴ轄中 で互いに同一でも異なっていてもよく、任意に選ばれ

であるオリゴ糖であるが、構成単糖単位は2、3および [0026] 本発明のオリゴ糖は、構成単糖単位、すな わち糖鎖を構成する六貫環構造をもつ糖残基が2~8個 4個である場合が好ましい。

セチルー2ーデオキシー2-フタルイミド-B-D-ガ D-グルコピランウロン酸メチルエステル、1-プロペ ニル 4-0- (3, 4, 6-トリーO-アセチルー2 ーデオキシー 2 ーフタルイミドー 8 ーローガラクトピラ ノシル) -2, 3-ジ-0-ベンジル-α-D-ガルコ ピランウロン酸ジフェニルメチルエステルおよび〇一B タミドー2ーデオキシーDーガラクトピラノース; [G IcA (BI-3) CainAc] Nーアセチルコンド ロシン等があり、さらに、構成単簡単位が4個である〇 3 ーアセタミドー 2 ーデオキシー B ー D ー ガラクトピラ シルー (1→3) -2-アセタミド-2-デオキシーロ ーガラクトピラノース; [GlcA (β1-3) Gal NAc (\$1-4) -G1cA (\$1-3) GaINA [0027] 具体例として、構成単糖単位が2個である 1-プロペニル 4-0-(3, 4, 6-トリーローア -D-/ルコピランウロノシル- (1→3) -2-アセ - B - D - グケコピランウロノシケー (1 → 3) - O -/ンルー (1→4) -0-β-ローグルコピランウロノ ラクトピラノシル) ー2, 3-ジ-O-ベンジル-a‐ c] 等がある。

[0028] また、本発明のオリゴ酸は前配式 (1) に おいて、R' が前記式 (11) で扱きれる基であり、R V) で扱される基であり、かつ、前配式 (11) におい C、R¹⁰、R¹²、R¹³が水紫原子であり、かつ、前記式 (111) において、R4がアセチル基であり、R15が がアセチル基であり、R9 が水素原子または前配式 (1 **大米原中かむり、かつ、拒配式(ⅠV)においた、K™** からR!9 が水楽原子である場合、すなわち、下記式 (1 X)または(X)で扱されるオリゴ糖である場合に好適 ² からR⁴ およびR⁶ からR⁸ が木紫原子であり、R⁵

[0029] 式(IX)

[(817] 子数1から8の直鎖または分核鎖のアルキルまたは置換

[0030]共(X) [式(IX)中、Acはアセチル基を投す。nは式

特阻平5-178876

8

[式 (X) 中、A c はアセチル基を扱し、n は式 (1) で定義した通りである。」 [0031]また本発明のオリゴ糖は、前記式 (1) に おいて、R9 が木繋原子または保髄基であり、nが1で ある場合、すなわち下記式 (XI) で装されるオリゴ糖で ある場合、好適である。

[0032]式(XI)

[式 (XI) 中、R¹からR³は前記式 (I) に定義した 通りである。

が水菜原子または下配式 (V) で安される基であり、R 2 からR4 およびR6 からR9 が水紫原子であり、R5 [0033] さらにこの場合、式 (XI) において、R¹

ば、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウ ン、倒えば塩紫イオン、臭紫イオン符や、館イオン、例 えば六シアノ鉄(1111) イオン等との塩であってもよ 容媒例えば水、有機溶媒、級衝液などとの溶媒和物であ ってもよい。本発明の第1億様のオリゴ姫は、強力なヒ アロニダーゼ阻害作用を示す特徴がある。さらに、ヒス タミン遊儺抑制作用、アナフィラキシー気道収縮抑制作 **ムイオン鉢や、アンキョウムイオン、ハロゲン化イギ** ハ。またさらに、該オリゴ糖および鞍オリゴ糖の塩は、 【0036】本発明のオリゴ糖は、金属イオン、例え

[0037]以下に本発明のオリゴ誘導体の製造方法の

用、受動皮体アナフィラキシー (PCA) 反応抑制作用

は(XIII)で安されるオリゴ糖である場合、特に好適で オキシーBID-ガラクトピラノシル) ID-グルコピ を扱し、式 (XIII) はO-2-アセタミド-2-デオキ シーβ - ローガラクトピラノシルー (1→4) - 0 - β -D-グルコピランウロノシル- (1→3) -2-アセ タミドー2~デオキシーローガラクトピラノース; [G alNAc (\$1-4) GlcA (\$1-3) GalN ある。式 (XII) は4-0-(2-アセタミド-2-デ ランウロン酸;[GalNAc (B1-4) GlcA]

[0034] 武 (XII) Ac] 7656 2

[1221]

[0035]式(XIII)

のような方法で、化学的に合成することができる。オリ 本発明のオリゴ誘導体は、単糖を出発原料として、以下 ゴ糖の合成に用いられる化合物は、D-ガラクトサミン 一例を述べるが、さらなる具体例は実施例で記載する。 構造を有する下記式 (XIV) : 9

[0038] 式 (XIV)

6

特開平5-178876

特開平5-178876

(式 (XIV) 中、Rは脱離基またはOR'で表される基 と我し、R' は水素原子または保護基を扱し、N' は鑑 聚含有基を扱す)で扱される基本単位およびDーグルク ロン酸構造を有する、下記式 (XV) : [0039] 式 (XV)

[(23]

(式中 (XV) 中、Rは脱離基またはOR'で安される基 と扱し、R' は木紫原子または保護基を扱す)で扱され 5 基本単位とするものであり、これら基本単位を適宜反 **応させ、必要に応じてさらに適宜処理することにより本** 発明のオリゴ糖が合成される。

はアジド店を有しているか、または、アミンの官能基前 (XIV) の場合には3、4または6位のいずれかに存在 駆体またはアミン核導体、特に、Nーアシル、より詳細 にはNーアセチル等を有している方がよい。式(XV)の ルキル等で保護されていることが望ましい。 また、この アノマー炭素を有している。これら2つの基本単位を用 前反応させることにより、本発明の構成単植単位数を有 するオリゴ餅を合成することができる。式(XIV)中の カルボキシル基は、中性癖をグリコシル化に川い、グリ コシル結合を形成後、第一級アルコールの遊択的脱保護 および酸化によっても得ることができるカルボキシル基 L、式 (XV) の場合には2、3または4位のいずれかに 存在している。残りの基本単位の一方は、活性化された いることにより、本発明の構造を有するグリコシル結合 さらに式(XIV)の化合物または式(XV)の化合物を適 窓級合有基N1は、好ましくはN-フタルイミドもしく 化合物のカルボキシル基は、グリコンル反応の際にはア ルキル、置換アルキル、置換されていてもよい芳香族ア 【0040】合成に用いる基本単位のいずれか一つはア を形成させ、二糖類を得ることができる。同様にして、 レコールであり、このアルコール官能指の木酸基が式

kşi

こ用いるアノマー炭素の活性化された基本単位には、ハ 【0041】 基本単位のうち、グリコシル反応に関与す る、活性化されたアノマー炭素を有する基本単位は、そ れらが尚一または異なる保護基によって保護されている ものを用いる。また一方、グリコシル結合形成に関与す の位置が木酸基、アミノ基、カルボキシル基またはこれ らの前駅体を保持し、これらが同一または異なる保護基 によって保護されているものを用いる。 グリコシル反応 のアノマー収報以外のすべての位置が、水酸基、アミノ る木酸基を有する基本単位は、その木酸基以外のすべて 基、カルボキシル基またはこれらの前駆体を保持し、

ロゲン化グリコシル誘導体、イミドエステル輻誘導体、 1, 2-0- (1-アルコキシアルキリデン) 糖酸苺

は、1~0~7セチル誘導体、1~0~スルホニル糖誘 ン化糖誘導体とアルコールとの間の縮合反応は、コーニ ングスークノール (Koenigs-Knorr) 粧が 臭化物または塩化物が適している。グリコシル反応の際 の溶媒は、有機溶媒で処理し、特にジクロロエタン、ジ 草体、グリカール糖誘導体等があり、これらは常法によ と、無水条件下、縮合反応を行うことができる。ハロゲ **育利であり、最も適している。ハロゲン化物としては、** り合成することができ、もう一方の基本単位の水酸基 クロロメタン、ニトロメタン等が適している。

る。一般的にはナトリウム塩であるが、カリウム、リチ 容体も使用され、存在し得る水および/または形成され するオリゴ糖を得る。オリゴ糖の遊儺のカルボキシル基! [0042] 使用する触媒は、一般に、銀塩または水銀 使用する。また、2、4、6ーコリジンのような陽子受 たヘロゲン化木紫酸の植挺体、例えばモレキュラーシー 位を化学品論に従って縮合し、グリコシル化生成体を得 しい条件下で脱保護もしくはアミノ基、カルボキシル基 ウム、マグネシウムおよびカルシウム等の塩の形成も可 塩、例えばトリフルオロメタンスルホン酸銀(銀トリフ ラート)、炭酸銀、酸化銀、臭化水銀、シアン化水銀を 猟の基本単位を混合し、窒温∼40℃の範囲で反応させ るのが適当である。これらの条件に従い、2種の基本単 **ることができる。得られたグリコシル化生成体は、好ま** の前駆体をアミノ基、カルボキシル基に変換し、目的と は陽イオン交換樹脂を用いて容易に塩化することができ ブ4 Aも使用される。グリコシル反応は、0℃以下で、

 例えば、ハロゲン原子、アセチル基、トリフリル基 アセタール、原状アセタールおよびエステル等が用いら 能である。脱離基とは、縮合反応により脱離する基を要 などを表す。木酸基およびカルボキシル基の保護に使用 する保護基については、前述したが、一般にエーテル、 アルケニル、〇一アラルキルなどであり、いずれも囮換 デン、ローベンジリデンなどであり、いずれも啞機され リン酸化合物、炭素エステル、オルトエステル等で、例 れる。具体例として、エーテルとはOーアルキル、Oー されていてもよい。 環状アセタールとは2つの水酸基を 保護するもので、0ーアルキリデン、0一環状アルキリ ていてもよい。エステルとは、0ーアシル、0ーハロゲ えば0ーアセチル、0~ベンゾイル、0~クロロアセチ り、トシル、メシル等である。アミノ甚の保護基は、こ ン化アシル、ロースルホニル、有機ホウ緊酸エステル、 れらに加えて、フタロイルなどがある。

でもよい。

[0043]また、本発明のオリゴ糖は、コンドロイチ **血管内皮細胞、肥資細胞または脳などに合まれるコンド** ロイチン強骸プロテオグリカン、尿中トリプシンイント ン、コンドロイチン硫酸または、哺乳動物の軟骨基質、

られる。このフラグメント3をさらに低分子位化する目 ルーローグルコサミンを有し、構成単糖単位の数が奇数 またはコンドロイチン硫酸を有するグリコサミノグリカ ンなどを出発原料として以下の方法によっても得ること より類ペプチドであるフラグメント1が得られる。この フラグメント1をアルカリ処理することにより、糖償フ イラミニダーゼ処理することによりフラグメント3が得 り、非磁元末端にローグルクロン酸を有し、構成単糖単 位の数が何数(例えば4、6、8個など)であるフラグ メント4が得られる。フラグメント4を、B-グルクロ ニダーゼ処理することにより、非還元末端にNーアセチ (例えば3、5、7個など)であるフラグメント5が得 サミニダーゼ処理することにより、非遠元末端にDーグ なお上記の各工程で得られるフラグメントは、常法によ るゲル磁過の手法を用いて、容易に幇製し、目的とする ピター(以下UTIと記す。)などの、コンドロイチン UTI を、メタロエンドペプチダーゼで処理することに ラグメント2が得られる。さらに、フラグメント2をノ 的で、適当な条件でヒアルロニダーゼ処理することによ られる。フラグメント5を、NーアセチルーBーヘキン 2、4、6個など)であるフラグメント6が得られる。 ができる。例えば、UT1を出発原料とする場合には、 ルクロン酸を有し、構成単糖単位の数が個数(例えば オリゴ糖を得ることができる。

ochem. Preparations) 10巻、52 も、同様に得ることができる。なお、出発原料となるコ 頁(1963年)に記載された方法により、軟骨から抽 る。例えば、Nーアセチルコンドロシンは、ジャーナル 出して得ることもできる。コンドロイチンは、市阪のも れらのムコ多糖の化学的分解により、あるいは単糖から 1. Chem.) 240卷、992頁 (1965年) に コンドロシンまたは市阪のコンドロシンを出発原料とし 合、その主生成物は非遠元末端にDーグルクロン酸を有 は、例えばパイオケミカル プレパワーションス (Bi のを購入するか、または例えばカルボハイドレートリサ (1976年) に記載の方法に準じて、コンドロイチン 硫酸を脱硫することにより得ることができる。また、こ 記載された方法によりコンドロイチン硫酸から得られた て、同文献に記載された方法により合成することができ 構成単糖単位が偶数個のフラグメントであり、ヒア 化学的に合成することにより得ることもできる。また、 得られたフラグメントを適宜化学処理することにより、 【0044】 これらのオリゴ糖は、コンドロイチン磁 酸、コンドロイチンなどのムコ多糖を出発原料として ンドロイチン硫酸は、市販のものを購入するか、また ーチ (Carbohyd. Res.) 46巻、87頁 任意の置換払を有するオリゴ糖を合成することもでき オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Bio

合わせることにより、任意の構成糖数を有する偶数個お よび奇数個のフラグメントを得る方法をも開示するもの は、ヒアルロニダーゼ処理に、Bーグルクロニダーゼお よびNーアセチルーB-ヘキソサミニダーゼを適宜組み である。また、ムコ多帖を、上記の方法で処理して得ら れたフラグメントは、酵菜の認識部位の特異性から、遠 元末端はローガラクトサミン残据となる。遠元末端がロ **- グルクロン酸のフラグメントは、単糖から化学合成す** 単糖または二糖を適宜縮合させることにより、適当な鎖 ラグメントを定量的に得ることはできない。 本発明で ることにより得ることができる。また、化学合成では、 長を有するオリゴ糖を定量的に得ることができる。

は、急性膵炎、急性循環不全などの治療薬として上市さ [0045] 本発明のオリゴ髄誘導体は、コンドロイチ ン硫酸、ヒト尿由来の物質であるUTIなどを出発原料 れている。本発明のオリゴ帖は、これらを分解、桔製す ることによっても得られるものであり、その際、本発明 として得ることができる。コンドロイチン硫酸は、啞 炎、腰痛などの拾捩数として上市されており、UTI のオリゴ糖の安全性は高い。

リゴ鮨の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも 第2 酸様の阻害剤中に含まれる、第1 臨様のオリゴ樹の 阻容剤の作用を失活しないものであればよい。本発明の 本発明の第2 臨様は第1 態様に配載のグルクロン酸誘導 体およびガラクトサミン誘導体を有するオリゴ糖、跋オ 含有量は、目的とする阻容作用の効果により適宜遵状さ [0046] 次に、本発明の第2億様について述べる。 1 つの有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤である。 れる。第2態様に含まれてもよい他の成分については、 第2億様である阻害剤のヒアルロニダーゼ阻害作用は、 以下に示す実験例などにより確認することができる。

[0047]また、本発明の第3態様は第1態様に記載 のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有 するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩の溶 のオリゴ糖の含有量は、目的とする抗アレルギー性作用 および抗炎症作用の効果により適宜避択される。第3億 い。本発明の第3億様の抗アレルギー性作用および抗炎 症作用は、以下に示す実験例などにより確認することが 媒和物を少なくとも1つの有効成分とするアフルギー性 **疾患治療剤および抗炎症剤である。 第3億様のアレルギ** 一性疾患治療剤および抗炎症剤中に含まれる、第1億様 様に含まれてもよい他の成分については、抗アレルギ 性作用および抗炎症作用を失活しないものであればよ

[0048] 本発明の第2億様のヒアルロニダーゼ阻害 **剤および筑 3 態様のアレルギー性疾患治療剤および抗炎** られる適当な担体または溶媒の類、例えば必要に応じて 破菌水や植物油、更には生理学的に許容し得る溶媒や溶 解補助剤(倒えばアルコール、グリセリン、プロピフン

S

ルロニダーゼ処理のみでは、構成単糖単位が奇数個のフ

グリコール)などを用い、既形剤、結合剤、調氷剤、着色剤、海状剤、着色剤、香味剤、壁筒化剤または乳化剤(例えばボリソルペート80やアラピアゴムなど)、等を適宜速度組み合わせて癌々の剤形としてもよい。こうした剤形としては、錠剤、カプセル剤、敷粒剤、維剤剤、糖溶剤、腺剤、塩剤、ソコップ剤、吸入剤、軟管剤、乳脂質剤、糖溶剤、腎臓脂、に関係の含量が、水性素しくは無機の発剤、乳脂性素しては糖酸の性の注射剤、乳脂性器して用いる注射用製肉などが発げられる。

[0049]また、本発明の第2億様のヒアルロニゲーゼ四度剤および第3億様のアルルギー性抵患格域剤および防炎症剤は、整口または非終口(例文活動脈内投与、筋肉内投与、軽皮吸収または蓄粘吸吸収等)を固かず血管に投与される。成人における000mg、好ましくは5~500mgであるが、患者の体、流光があいは投与経路に応じて適宜の減まることが、低、また全配を1回ないし2~6回に分別して投与することや点減齢性なども可能である。

【のの50】以下に本発明の代表化合物のいくつかを例示し、第2醛様に記載のヒアルロニダーゼ阻害作用および新3醛板に記載の枯アレルギー性作用および所後症作用を実験例1~5によって示す。災艦例1、2、3、7、8、9で合成され、実験例1~5で用いられる化合物名および式と、比較化合物を列率する。

[10051] ※福室10名合物: 式 (XII) [元24] CH-OH

[式 (WIII) 中、Acはアセチル指を装す。] Oー6 -Dーグルコピランウロノシルー (1→3) -O-2ーアセタミド-2ーデオキシーβ-Dーガラクトピラノシルー (1→4) -O-β-Dーグルコピランウロノシルー (1→3) -2ーアセタミド-2ーデオキシーDーガー(1→3) -2ーアセタミド-2ーデオキシーDーガ

(2ーアセタミド-2ーデオキシーBーローガラクトビラノシル) ーローグルコピランケロン段:[GalNAc(Bl-4) GleA]

[0052] 実施例2の化合物:式(XVI)

[式 (XVI) 中、A cはアセチル塔、M cはメチル塔、B nはベンジル塔、P n はスクロイル塩を扱す。] 1 ープロペニル4 - O - (3、4、6 - トリー〇ーアセチャー2 - デオキシー2 - ブタルイミド-B - D - ガラクトピラノシル) - 2、3 - ジーO - ベンジルーα - D - グルコピランクロン酸メチルエステル

[化26] [化26] CH₂OAc COOCHPh₂

[式 (XVII) 中、Acはアセチル基、Bnはベンジル基、Phにはフタロイル基、Phはフェルル高を要す。] 1ープロベニル 4ー0ー (3, 4, 6ートリーの一でチャー2ーデオギシー2ーフタルイミドーβーDーガラクトピラノシル)ー2、3ージー0ーベンジルーαーDーグルコピランウロン酸ジフェニルメチルエス

【0054】実施例7の化合物:式(XVIII) [化27]

ラクトピラノース; [GicA (β1-3) GalNAc) (β1-4) -GicA (β1-3) GalNAc] [0055] 英稿貿8の化合物;式 (XIII) [化28]

(12)

特開平5-178876

ដ

[式 (XIII) 中、A cはアセチル路を設す。] O-2-アセタミド-2-デオキシーβ-D-ガラクトピラノジルー (1→4) -O-β-D-グルコピランウロノシルー (1→3) -2-アセタミド-2-デオキシーD-ガラクトピラノース;[GalNAc(βl-4)Glc

A (β1-3) GalNAc] [0056] 実施例9の化合物:式 (XIX)

[式 (XIX) 中、Acはアセチル站を投す。] 〇-β-D-グルコピランウロノンルー (1→3) -2-アセタ ドド-2-デオキシーローガラクトピラノース; [G] 6A(β 1 — 3)G a I NA c]; N-アセチルコンド

t A 5 8 5 n m)を測定した。前記オリゴ概を同吐合有 C、5分間、ついでヒアルロニダーゼ (スプラーゼ: 枠 田製薬社製)3000U/m1を含む同級衝液0.1m ウ酸极衝液(p H 9.7) 0.1mlを加え、跳騰水浴 上で、3分回煮沸した。この液に1%ジメチルアミノベ 分配インキュベートし、3000 r p m、5分回扱う分 する0、15M塩化ナトリウム添加50mM酢酸殻衝液 アルロニダーゼ3000U/m l を含む同級衝液0. 1 び0、8Mホウ酸級衝液(pH9、1)0、1m1を加 67mg/m1を含む同級衝液0.3m1を加え、37 1を加え、10分回インキュペートした後、0.8Mホ ンズアルデヒドを含む酢酸3m1を加え、37℃、20 離した上滑の、被長585nmにおける吸光度(tes (pH4.0) 0.1mlを37℃、5分間、ついでヒ m1を加え、10分間インキュベートした後、ヒアルロ ン酸 1. 67mg/mlを含む同級衝液 0. 3mlおよ え、部騒水谷上で、3分団代割した。この液に1%ジメ チルアミノベンズアルデヒドを含む酢酸3m1を加え、 31℃、20分回インギュベートし、3000 rpm、

光度 (biank A 5 8 5 nm) を測定した。 test A 5 8 5 nmと biank A 5 8 5 nmと O 2 を s am pie A A 5 8 5 nm と 必必を s am pie A A 5 8 5 nm、 本発明の化合物を添加しないでの 同様に測定した場合の値を control A A 5 8 5 nmとし、 次式により本発明の化合物のヒアルロニダーゼに対する風音略 (%) を算出した。

阻停率= { (controlAA585nm-samp leAA585nm) /controlAA585n m) ×100 極々徹度の本発明の化合物を用いて、ヒアルロニダーゼ 阻容活性を選定した。前記オリゴ戦を1.5mg/ml を適用したときの阻容率(%)を投1に示した。 [0058]

ĦX

扱1に示すように、本発明の化合物は、ヒアルロニダーゼ阻害作用を示した。

により輻製したへパリン10U/m 1を含むマストセル 加え、肥満細胞浮遊波とした。肥満細胞浮遊液1m1に 阻々の改度の本発明の化合物を含むMCM0. 5mlお 114巻、1473頁(1975年)に記載された方法 ・カルチャード・メディウム (以下MCMと略す) 10 mlを腹腔内投与し、約90秒間腹部をマッサージした 後、腹腔からMCMを回収し、600rpm、4℃、3 分間遠心分離して細胞を集めた。細胞を0.05%トル 3 μg/mlを含むMCMO. 5mlを加え、37 C、10分間インキュベートした後、冷生理食塩液3m 体<u>低250~300gの雄性ウィスター系ラットにジャ</u> ーナル・オブ・イムノロジー (J. 1mmunol.) イジンブルーにて染色した後、光学顕微鏡下で計数し、 **影滋笛密教が5×10⁴歯/m I になるようにMCMを** た。上滑1.5mlに1M過塩素酸1.0mlを加え、 | を加え、600rpm、4℃、10分間遊心分離し よびコンパウンド (Compound) 48/80 【0059】実験例2:ヒスタミン遊離抑制作用

pm、0℃、20分同遠心分離し、上滑を採取した。上

S

5分間遠心分離した上滑の、波長585nmにおける吸

米冷下、15分間インキュベートした後、12000r

ノール0. 1m1を加えて、0℃、40分間インキュベ ートした後、0.25M硫酸にてpHを3.0に調整し た。ついで、励起故長360nm、測定故長440nm 0. 1M塩酸1. 5m1を加え、15分間擬盤し、30 F層1mlを1M水酸化ナトリウムにてpHを12.6 に調整し、0.2%オルトフタルアルデヒドを含むメタ の蛍光強度を測定した後、ヒスタミン10~270ng 育2m!に塩化ナトリウム3gを加え、6M水酸化ナト ル:クロロホルム=3:2の溶液3.5m1を加え、1 リウムにてpHを13.0に観點した後、nーブタノー 5分間板畳した。3000грm、5分間遠心分離し、 00.rpm、5分間遊心分離した後、下層を採取した。 上層を採取した。上層3m1にヘブタン3m1および

用いて算出したヒスタミン含量を [Test]、本発明 ontrol] とし、次式によりヒスタミン遊儺抑制率 ルトフタルアルデヒド反応液の蛍光強度より、作成した 標準曲線により、ヒスタミン含量を算出した。種々の微 度の本発明の実施例7、8、9の化合物を含むMCMを の化合物を添加しないで同様に測定した場合の値を [C を算出した。

ヒスタミン遊離抑制率 (%) = 100× ([Contr ol] - [Test]) / [Control]

の対数値を積軸にとり、阻容曲線を作成した後、ヒスタ ミン遊離に対する50%抑制濃度を算出し、1050値 ヒスタミン遊離抑制率を縦軸に、本発明の化合物の微度 とした。結果を扱2に示した。

[0900] 2 嵌 /mlを含む塩化ナトリウム溶液(p H12.6)のオ

 $\widehat{}$

	1C50 (μg/m
実施例7の化合物	70.2
実施例8の化合物	73.3
実施例9の化合物	80.2
DSCG	696.6

表2に示すように、本発明の化合物は、肥満細胞からの ヒスタミン遊離抑制作用を示した。本発明の化合物のヒ スタミン遊離抑制作用は、いずれもDSCGよりも強力 であった。

8 アルブミン (以下OAと略す) マウス血消5. 0m1/ リウム麻酔下に、気管にカニューレを挿入した。気管カ 体重200~250g 雄性ウィスター系ラットに抗すボ k sを静脈内投与し、1日後、ペントパルピタールナト ニューレに小動物用人工呼吸器(SN480ー7、シナ 【0061】 実験例3:気道収縮中間作用(ラット)

3

行なった。OA4mg/kgを静脈内投与した後、カニ 剣空気圧の割合を算出し、気道収縮率とした。 本発明の 実施例1、7、8、9の化合物もしくはDSCGは生理 **食塩水に溶解して値々の濃度に副製し、○A投与の1分** /製作所) およびトランスジューサー (LPU-0.1 -350-0-11, 日本光電)を連結して人工呼吸を ューレ個枝からの余剰空気圧を測定した。測定終了時に 気管を閉塞し、この時の空気圧を100%とした時の余 前に大腿静脈より投与した。結果を扱3に示した。 [0062]

台屋幕(%) 64 38 38 92 72 投与量 (mg/kg) 30 1 0 10 実施例1の化合物 実施例7の化合物 実施例8の化合物 実施例9の化合物 DSCG

投3に示すように、本苑明の化合物は、ラットにおいて 気道収縮抑制作用を示した。

[0063] 実験例4:気道収縮抑制作用(モルモッ

日後ウレタン麻酔下に気管にカニューレを挿入した。気 体質250~350gの維性ハートレー系モルモットに fiOAモルモット血指1m1/kgを腹腔内投与し、1

管カニューレに小動物人工呼吸器(SN480ー7、シ ナノ製作所)およびプロンコスパスム・トランスジュー サー (7020, Ugo Basile) を連結して人 TF吸を行った。 央化パンクロニウム 1 m g / k g O 節 住により自発呼吸を停止させた後、OA10mg/ml 生理食塩水溶液をネブライザー (TUR-3200、B 本光電) により30秒間吸入させアナフィラキシー性気 S

道収縮反応を惹起させ、側路よりのエアー・オーバーフ

ロー品をトランスジューサーを介して記録した。測定終 了後に気管を閉塞し、これを最大反応として被験薬によ る反応の百分率を求めた。なお、本発明の化合物は5%

アラピアゴム水溶液に懸濁し、OA投与の1時間前に経 口投与した。結果を数4に示した。

特間平5-178876

(14)

[0064]

	投与量 (mg/kg)	均饱降(%)
長施例2の化合物	100	3.0
英施例3の化合物	100	26

数4に示すように、本発明の化合物は、モルモットにお いた気道収縮哲制作用を示した。 【0065】実験例5:マウス受助皮膚アナフィラキシ 一(以下PCAと略す)反応抑制作用

部位に生じる色素編出部位の直径が5mm以上のものを 体重20~40gの雄性ddy系マウスの背部皮内に抗 5mgを含む0.5%エパンスプルー溶液0.5mlを 静脈内投与した。30分後にマウスを屠殺し、抗体投与 P C A 反応陽性として判定した。なお、本発明の化合物 は5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、0A投与の1時間 OAマウス血滑50μ1を投与し、2時間後にOA0.

発明の化合物は、慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰 肥滋細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、ラットおよび P C A 反応抑制作用を示し、安全性も高い。 従って、本 箱症、気管支喘息、結膜炎、アレルギー性鼻炎、アトピ 一性皮膚炎、過敏症、枯草熱(花粉症)、血管神経性浮 順、蕁麻疹、中耳炎、アレルギー性冒腸炎、食物アレル 前に経口投与した。本発明の実施例2の化合物および実 本発明の化合物は、ヒアルロニダーゼ阻害作用、ラット モルモットアナフィラキシー気道収縮抑制作用、マウス ギーおよび薬物アレルギーなどの各種炎症性疾患および アレルギー性疾患の治療に極めて有用である。なお、本 箱例3の化合物に、PCA反応抑制作用が認められた。 【0066】以上の実験例1~5から明らかなように、

kBまで投与しても、死亡例および毎性学的異常所見は 悶められなかった。従って、本発明の化合物は、安全性 の高い、強力なヒアルロニダーゼ阻容剤、ひいては強力 発明の化合物は、動物実験において、最大100mg/ な杭アレルギー剤、抗炎症剤を提供するものである。

有するオリゴ糖誘導体のオリゴ糖の製造方法を実施例に よって具体的に示すが、本発明は以下の実施例に限定さ NMRスペクトル(6位、ppm)、13 C-NMRスペ お、NMRスペクトルデータは、特配しない限り、CD C13中、TMSを内部標準物質として測定した数値を 【実施例】以下に本発明の抗炎症・抗アレルギー作用を たるものではない。 各倒についた、必敗に応じた「Hー クトル (6位、ppm)、MASSスペクトル、1Rス ペクトルデータ(KBr錠剤法)などを配織した。な [0067]

[0068] 突施例1: 記録した。

4-0-(2-アセタミド-2-デオキシ-8-D-ガ ラクトピラノシル)-D-グルコピランウロン酸の製造 工程 1

ハンス・ポールセン (Hans Paulsen) 50 drate Res.) 100巻、143頁 (1982 方法 [カーボハイドレート・リサーチ (Carbohy 年)] に従い、3,4.6-トリー〇-アセチルー2-デオキシー2-フタルイミド-a-D-ガラクトピラノ シルブロミドを合成した。

[0069] 工程2

ジョセフ・キス (Joseph Kiss) らの方法

[ジャーナル・オブ・カーボハイドレーツ・メクレオツ 巻、101頁 (1977年)]に従い、ベンジル2,3 Nucleosides Nucleotides) 4 ージーローベンジケー4,6-0-ベンジリアソー8 ド・ヌクレオチド (J. Carbohydrates Dーグルコピラノシドを合成した。

工程2で合成した化合物188g、パラトルエンスルホ 51を混合し、3時間還流した。反応液を放冷後、域圧 Fに改縮し、反応液を約1/3畳とし、クロロホルム5 ン酸一木和物39g、メタノール1.751、木0.7 [0070]工程3

ソポリ再結語して、 ベンジケ2, 3ージーローベンジャ **大、包在負債木で発浴後、熊木鶏酸ナトリウムで完繰し** た。溶媒のクロロホルムを竣圧下に留去し、残渣をヘキ サンで洗浄し、結晶を得た。さらに酢酸エチルーヘキサ 00m1で3回抽出した。クロロホルム局を合わせ、 \$

NMR (8 ppm): 7.35-7.25 (15H), 5. 11-4. 45 (7H), 3. 9-3. 4 (6H) -α-D-グルコピラノシド32gを得た。

パラメトキシベンジルアルコール27.2 Bと41%以 た。ジエチルエーテル層を合わせ、冷飽和炭酸水素ナト 化水茶酸54.6m1を混合し、室温で15分間撹拌し た。 反応液をジェチルエーテル200m1で3回柏出し [0071]工程4

た。溶媒のジエチルエーテルを域圧下留去し、無色の抽 リウム溶液、冷水で洗浄後、塩化カルシウムで乾燥し

[0074] 工程7 10%炭酸水素カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸 え、2時間遏減した。その間、ディーンスターク管で水 -ウム10gを加え、アルゴン雰囲気下に80℃で3時 伏のパラメトキシベンジルブロミドを得た。 工程3 で得 た化合物20gをトルエン580m1に懸菌し、酸化ビ を除きながら約300m1のトルエンを留去した。反応 桜の温度を80℃に放冷し、上記調製したパラメトキシ ベンジルブロミドおよび臭化テトラーローブチルアンモ 開催性した。放冷後、クロロホルム21で希釈した後、 ス[トリーnーブチルすず (IV)] 15.3gを加

マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留まし、得られた 怕状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エ - デルーヘキサン) で幇取し、ペンジル2、3 - ジー0 - インジチー6-0- (4/ - メーサツスンジャ) ーロ NMR (8 ppm) : 7. 36-7. 19 (17H), 6.85 (d, 2H), 5.08-4.45 (9H), -D-グルコピラノシド13.5gを得た。

硫酸ナトリウム溶液、冷水、1M塩酸、飽和炭酸水素ナ 6. 2gおよび2. 4. 6ーコリジン1. 68m1を加 え、宝温で1. 5時間撹拌した。銀トリフラート3. 5 ジクロロメタンで希釈し、不浴物を尴去後、10%チオ L借4で得られた化合物7.1gを無水1,2ージクロ 2gを加えた後、反応液を一25℃に冷却し、工程1で **得た化合物 6.8gの1,2ージクロロエタン溶液35** た。さらに40℃で2時間撹拌した。放冷後、反応液を ロエタン45mlに浴解し、モレキュラーシーブ4A m1を適加した。反応液を室温に戻し、2時間撹拌し 3. 79 (S, 3H) 3. 77-3. 46 (6H), 2, 46 (dd, 1H) [0072]工程5

NMR (6 p pm): 7. 9-7. 6 (4 H), 7. 4 2-7. 13 (17H), 6. 85 (d. 2H), 5. 75-3. 3 (22H), 3.81 (s, 3H), 2. 10 (s, 3H), 1, 96 (s, 3H), 1, 81 (s, 3H) Mass (M·+1):988 グルコピラノシド9. 2gを得た。 [0073] 工程6

٠,

や) -6-0-(4' -メトキツベンジル) - α-D-

Wを逮去後、溶媒を減圧留去し、ペンジル2、3ージー 工程5で得られた化合物14gを無水メダノール1.2 1に溶解し、アルゴンが囲気下、米谷し、0~2°Cとし 8m1を適加した。反応液を4℃で1時間撹拌後、反応 夜をダウエックス50Wで中和した。ダウエックス50 た。1Mナトリウムメトキシド/メタノール浴液12.

-×トキシベンジル) - a - D - グルコピラノシドを得 NMR (bppm): 7.9-7.6 (4H), 7.4 0ーベンジルー4-0-(2-デオキシー2-フタルイ 1-7. 19 (17H), 6. 83 (d, 2H), 5. ミドーBID-ガラクトピラノシル)-6-0-(4′ た。本化合物は未幇製のまま工程7に用いた。 3-3.0 (22H), 3.79 (s, 3H) **工程 6 で得られた化合物 8 6 1 m g をメタノール 7 5 m 伴した。榕城を域圧下留去し、残渣をジクロロメタンで** ィー (ジクロロメタン) わ弦製し、ペンジル2, 3ージ 1に容解し、ヒドラジン一木和物395mgを加え、2 8 時間遠流した。溶媒を该圧下留去し、残渣にピリジン 10m1、無水酢酸1m1を加えて、窓温で16時間税 木で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を 域圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ 6ートリーローアセチルー2ーデオキシーBID-ガラ 布釈し、10%硫酸水紫カリウム水溶液で2回洗浄後、 -0-ベンジル-4-0- (2-アセタミド-3, 4, クトピラノシル) -6-0-(4' -メトキシベンジ

(1H), 3, 7-3, 4 (7H), 2, 07 (s, 3 6. 96 (d, 2H), 5. 22 (d, 1H), 5. 0 H), 1. 98 (s, 3H), 1. 96 (s, 3H), NMR (8 ppm): 7.36-7.22 (17H), -4. 2 (14H), 3. 82 (s, 3H), 3. 8 ル) -α-D-グルコピラノシド773mgを得た。 1. 73 (s, 3H)

[0075] 工程8

トリウム溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

做した。裕煤を域圧下留去し、得られた残渣15.9g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテルーへ キキン) か粧熨つ、 ムンジチ20、3 + ジーロースンジラ -4-0- (3, 4, 6-トリーローアセチルー2ーデ オキシー2-フタルイミド-β-D-ガラクトピラノシ

燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラム ジクロロー5, 6ージシアノーpーベンンキノン4. 1 28を加えた。 室温で2時間撹拌した後、反応液をジク 勉和炭酸水素ナトリウム溶液190ml (2回)、水1 25m1で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾 し、ベンジル2,3-ジ-0-ベンジル-4-0-(2 ーアセタミドー3, 4, 6ートリーローアセチルー2ー デオキシーBID-ガラクトピラノシル)-α-D-グ 工程7で得られた化合物12.68をジクロロメタン1 8 7 m 1 に溶解し、木 9. 4 m 1 を加えた後、2,3 ー ロロメタン630m1で希釈し、水19m1(2回)、 クロマトグラフィー (ヘキサンー酢酸エチル) で精製

1. 98 (s, 3H), 1. 93 (s, 3H), 1. 9 NMR (6 ppm) : 7. 43-7. 16 (15H), 5. 8-5. 6 (1H), 5. 2-4. 4 (11H), 4. 1-3. 5 (10H), 2. 10 (s. 3H), 1 (s, 3H) Mass (M+1):780 ルコピラノシド88を俗た。

解し、一5℃に冷却した後、三酸化クロム1. 4gの 3. 5M硫酸溶液 6. 9mlを徐々に加えた。一5℃で I型8で得られた化合物4gをアセトン115mlに溶

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ベ ンジル2,3-ジ-0-ベンジル-4-0-(2-7七 タミドー3, 4, 6ートリーローアセチルー2ーデオキ シーβ – D – ガラクトピラノシル) – α – D – グルコピ 50miを加え、クロロホルムで抽出した。クロロホル ム層を合わせ、洗液が中性になるまで水で洗浄し、無水 時間撹拌後、室温で2.5時間撹拌した。反応液に水 ラノシドウロン酸3.7gを得た。

6. 4-3. 4 (19H), 2. 17-1. 94 (12 NMR (8 ppm) : 7. 51-7. 14 (15H),

[0077] 工程10

5m1、トリエチルアミン0、64m1を加え、窒温で トリウム溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾 ド6m1に容解し、クロロメチルメチルエーテル0.3 1時間撹拌した。さらに、クロロメチルメチルエーテル 燥した。溶媒を域圧下留去し、ペンジル2,3ージー0 トリーローアセチルー2ーデオキシーB-ローガラクト ピラノシル) ーαーDーグルコピラノシドウロン酸メト キシメチルエステル4gを得た。本化合物には、溶媒の 工程9で得られた化合物3.7gをジメチルホルムアミ **室温で30分間撹拌した。反応液に木を加え、ジクロロ** メタンで抽出した。ジクロロメタン局を飽和炭酸水素ナ -ペンジル-4-O- (2-アセタミド-3, 4, 6-ジメチルホルムアミドがわずかに残存しているが、その 17ml、トリエチルアミン0.32mlを加え、 まま工程11に用いた。

5 (s, 3H), 2. 10 (s, 3H), 1. 97 (6 95 (d, 1H), 5.5-3.7 (20H), 3.5 NMR (8 ppm): 7.4-7.2 (15H), 5. H), 1.93 (s, 3H) [0078] 工程11

8

ルー2ーデオキシーBID-ガラクトピラノシル) ーD 0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリ-0-アセチ ーグルコピランウロン酸メトキシメチルエステル2gを 38℃で5時間撹拌した。さらに、水紫ガス勢囲気下で **部温で終夜撹拌した。 反応液からパラジウムー炭素を営** 去後、溶媒を破圧下留去した。 残渣を減圧乾燥し、4ー 工程10で得られた化合物4gをメタノール270ml に容解し、10%パラジウムー炭素3.7gを加えた。 水楽ガスを吹き込みながら、窓温で3時間撹拌した後、

NMR (8 ppm) : 5. 5-3. 0 (18H), 3. (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (s, 49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08

に溶解し、無水酢酸14m1を加え、窒温で16時間税 工程11で得られた化合物1.9gをピリジン20m1 [0079] 工程12

特開平5-178876

(16)

熔解し、10%硫酸水紫カリウム溶液で2回、水で1回 **冼浄した後、無木硫酸マグネシウムで乾燥した。 域圧下** -0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリーローアセ D-グルコピラノシドウロン酸メトキシメチルエステル **容媒を留去し、アセチル2,3ージ-0-アセチル-4** チルー2ーデオキシーB-D-ガラクトピラノシル) ー 1.9gを得た。

NMR (8ppm): 6.32 (d, 1H), 5.8-3.8 (14H), 3.56 (s, 3H), 2.17-1. 94 (21H)

[0080]工程13

工程12で得られた化合物0. 4gをメタノール40m 1に溶解し、1M塩酸を8滴加えた後40℃で6.5時 間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、アセチル2,3ージ 6-トリーO-アセチルー2ーデオキシーβ-D-ガラ -0-アセチル-4-0- (2-アセタミド-3, 4, クトピラノシル) -D-グルコピラノシドウロン殻0. 28mを得た。

NMR (8 ppm): 5.35 (1H), 4.2-3. 4 (12H), 2. 2-1. 9 (21H) [0081] 工程14

え、5~10℃で2.5時間撹拌した。反応液をダウエ のオリゴ糖である装題化合物4-0-(2-アセタミド 工程13で得られた化合物0.28gを無水メタノール ール猝液0.39mIを氷冷下加えた。さらに1Mナト ックス50Wで中和した後、ダウエックス50Wを過去 し、減圧下溶媒を留去した。 残渣をバイオゲルP-2を 用いたカラムクロマトグラフィーにより幇毀し、本発明 28m1に溶解し、1Mナトリウムメトキシドーメタノ - 2 - デオキシー B - D - ガラクトピラノシル) - D -リウムメトキシドーメタノール容液 0. 39m1を加 グルコピランウロン酸17mgを得た。

NMR (D2O; 8 ppm): 5. 23-3. 1 (19 H), 1.97 (s, 3H)

13 CNMR (D2O; 8 p pm) : 177. 4, 10 4. 0, 98. 7, 94. 7, 82. 5, 63. 5, 4.9, 24.9

Mass (M' -1):396

IR (cm-1):3350, 2900, 1740, 16 30, 1370, 1040 **9**

[0082] 实施例2:

(3, 4, 6-トリーローアセチルー2ーデオキシー2 Dーグルコピラノシドウロン酸メチルエステルの製造 ーフタルイミド-β-D-ガラクトピラノシル) ーα 1-プロペコル2, 3-ジ-0-ベンジル-4-0珱熇図1 11塩1 2 巨段にして、3,4,6 - トリーロー アセチルー 2 ーデオキシー 2 ーフタルイミドー α ーロー ガラクトピラノシルプロミドを合成した。

[0083] 工程2

S

件した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジクロロメタンに

工程1で得られた化合物3.07g、工程2で得られた 8gを無木1、2ージクロロエタン35mlに懸適 し、実施例1工程5と同様の方法により、本発明のオリ 化合物2. 4g、銀トリフラート1. 59g、2, 3, 6-コリジン0, 76ml, モレキュラーシーブ4A ゴ糖である装題化合物1.78を得た。

(18H), 3. 57 (s, 3H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 95 (s, 3H), 1. 80 (s, 3H), 7. 40-7. 15 (10H), 5. 94-3. 82 NMR (6 ppm): 7. 91-7. 66 (4H), 1. 52 (dt, 3H)

13 CNMR (8 ppm) : 170. 0, 169. 9, 1 69. 5, 168. 9, 134. 0, 131. 7, 12 7. 1, 126. 6, 97. 8, 97. 2, 74. 7. 73. 2, 60. 7, 52. 4, 51. 9, 20. 4, 8. 3, 128. 1, 127. 9, 127. 8, 12

20. 3, 12. 2, 9. 3 [0085] 実施例3:

(3, 4, 6-トリーローアセチルー2ーデオキシー2 ーフタルイミドー β ー ローガラクトピラノシル) ー α ー D – グルコピラノシドウロン酸ジフェニルメチルエステ 1-プロペニル2、3-ジー0-ベンジル-4-0-

アセチルー2ーデオキシー2ーフタルイミドーαーDー 実施例1工程1と同様にして、3,4,6ートリー〇一 ガラクトピラノシルブロミドを合成した。

アリル4-0-アセチル-2、3-ジ-0-ベンジル-特開昭59-10599号公報に記載の方法に従って、 aーDーグルコピラノシドウロン酸を合成した。 [0087] 工程3

[0086] 工程2

ンを分解した後、シリカゲルを除去した。溶媒を減圧下 を加え、2~3分税枠し、過剰のジフェニルジアゾメタ 150m1に溶解し、室温で撹拌しながら、原料が消失 するまでジフェニルジアゾメタンを加えた。シリカゲル (ヘキサンージエチルエーテル) で特製し、アリル4ー 留去し、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

0ーアセチルー2, 3ージー0ーペンジルーαーDーグ ルコピラノシドウロン酸ジフェニルメチルエステル3

NMR (6 p pm) : 7. 35-7. 2 (20H),

6. 2-5. 7 (1H), 5. 4-3. 5 (14H) 1. 47 (s. 3H)

[0088] 工程4

ニルホスフィンロジウム(1)3.82gを加え、4時 問還流した。反応終了後、不容物を遮去し、溶媒を減圧 - (ヘキサンージエチルエーテル)で幇製し、1ープロ 工程3で得られた化合物36.9gをエタノール830 ml、ペンポン355mlおよび水118m1の部液に 溶解し、1,4ージアザビシクロ[2,2,2]オクタ ン1. 18gを加え、湿漉した。湿漉下に塩化トリフェ 下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ペニル4-0-アセチル-2, 3-ジ-0-ベンジルー αーローグルコピラノシドウロン酸ジフェニルメチルエ ステル30.2gを得た。

6. 0 (1H), 5. 3-3. 5 (11H), 1. 6 NMR (8 ppm): 7.3-7.15 (20H), (dt, 3H), 1.5 (d, 3H)

[0089] 工程5

[0094] 工程4

枠した。ダウエックス50Wを約30m1加え、室温で 10分間撹拌し、反応を停止させた。ダウエックス50 **工程4で得られた化合物29.6gをメタノール320** m 1 に溶解し、窒温撹拌下、2Mナトリウムメトキシド ーメタノール溶液12.8mlを加え、窒温で1時間脱

Wを磁去後、確液を成圧下微縮した。残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー (ヘキサンージエチルエーテ ラ) か哲戦し、1ープロペポラ2、3ージーロースンジ ルーα ーローグルコピラノシドウロン酸ジフェニルメチ

NMR (8 ppm): 7. 4-7. 2 (20H), 6. ルエステル11. 48を得た。

2-6. 0 (1H), 5. 45-3. 1 (11H), 1. 65 (dd, 3H)

[00090]工程6

工程1で得られた化合物、工程5で得られた化合物を用 NMR (8 ppm): 7.9-7.7 (4H), 7.4 い、実施例1工程5と同様の方法で、本発明のオリゴ糖 である波图化合物 0.3gを得た。 8

-7. 2 (20H), 6. 0-3. 5 (19H), 2. 11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.81

(s, 3H), 1.5 (dt, 3H) [0091] 実施例4:

L.程2で得られた化合物44.6gをジエチルエーテル

4, 6ートリー〇ーアセチルー2ーデオキシー2ーフタ ルイミドーBID-ガラクトピラノシル) ID-グルコ ペンジル2, 3-ジ-0-ペンジル-4-0-(3, ピラノシドウロン酸ベンジルエステルの製造 実施例1工程1と同様にして、3, 4, 6ートリー〇一 アセチルー2ーデオキシー2ーフタルイミドーα −Dー ガラクトピラノシルプロミドを合成した。

二語 1

2、3ージーローベンジルーローグルコピラノシドを合 災施例1工程2および工程3と同僚にして、ペンジル

[0093] 工程3

(18)

特別平5-178876

Dーグルコピラノシドウロン酸ペンジルエステル2.0 後、ダウエックス50を加え中和した。ダウエックス5 OWを磁去し、熔媒を減圧下留去した。 残渣をシリカゲ **ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンージエチルエー** アラ)な哲戦し、 インジラ2, 3ージーローインジラー

NMR (8 ppm): 7.35-7.2 (20H),

工程1で得られた化合物3.8g、工程7で得られた化 合物3.8g、銀トリフラート1.94g、2,3,6 3. 4 g を、無水1, 2ージクロロエタン45m1に懸 **濁し、実施例1工程5と同様の方法により本発明のオリ** -コリジン0. 93ml、モレキュラーシーブ4A ゴ糖である表題化合物1.18を得た。 NMR (6 p p m) : 7. 8-7. 7 (4 H), 7. 4 -7. 1 (20H), 5. 8-3. 5 (20H), 2.

1 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.8 (s, 【0099】実施例5: 3H)

オキシー2ーフタルイミドーBID-ガラクトピラノシ **スンジテ2, 3ージ-0-スンジラ-4-0- (2-光** ル) - D - グルコピラノシドウロン酸ベンジルエステル

ル) - D - グルコピラノシドウロン酸ベンジルエステル **政協例4か待のれれくソジラ2,3ージー0ーイソジラ** オキシー2 —フタルイミド—β —D — ガラクトピラノシ 米浴を用いて0℃まで冷却後、1Mナトリウムメトキシ −4−0− (3, 4, 6−トリー0−アセチル−2−デ 0 Bを無水メタノール430m1に溶解し、食塩ー 8

た。ダウエックス50Wを加えて中和後、ダウエックス 5 0 Wを識別し、鐵液を減圧下設備した。 残渣をシリカ チルエーテル)で幇製し、本発明のオリゴ船である装題 ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタンージエ ドーメタノール溶液 1. 3mlを加え、5時間撹拌し

NMR (8 ppm): 7.8-7.7 (4H), 7.4 -7. 2 (20H), 5. 0-3. 4 (20H) 化合物 0.9gを得た。

[0100] 突施例6:

(1→4) -0- (2, 3-ジ-0-アセチル-β-D 0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリ-0-アセチ -グルクロン殻メチル) - (1→3) ベンジル 2-ア ジドー4,6-0-Հンジリゲソー2-ガオキシ-8-ルー2ーデオキシーβ – D – ガラクトピラノシル) Dーガラクトピラノシドの製造 Ş

実施例1工程8と同様にして、ペンジル2、3ージー0 トリー〇ーアセチルー2ーデオキシー8-D-ガラクト ピラノシル) ーαーDーグルコピラノシド8gを合成し ーベンジルー4−0− (2−アセタミドー3, 4, 6−

5. 3-2. 8 (14H) [0098]工程8 9.98を加えた。100℃で2時間撹拌後、室温まで **敷冷し、無水酢酸155.8mlを加え、室温で終夜脱** 枠した。溶媒を破圧下留去し、残迹にクロロホルム50 木で頃次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。終 工程 2 で得られた化合物 4 2 g を無水ピリジン 2 0 0 m 1に容解し、盆温で撹拌しながらトリチルクロライド2 0m1を加え、10%硫酸水紫カリウム、水、飽和食塩 媒を域圧下留去し、油状のベンジル4-0-アセチルー 2、3ージ・0ーベンジルー6ー0ートリチルーローグ **ルコピラノシド83gを仰た。**

去し、段准をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジ 聚ーメタノール錯体の20%メタノール溶液94mlを 30分かけて満加し、0~10℃で5時間撹拌した。反 回、飽和炭酸木紫ナトリウム水溶液で1回、さらに洗液 工程3で得られた化合物68.5gをクロロホルム50 0m1に容弊し、米浴で0℃に否当した。 ニッッ化ホウ が中性になるまで木で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留 クロロメタン-ヘキサン)で枯穀し、ヘンジル4-0-アセチルー2, 3ージーローベンジルーローグルコピラ 応液を水に注ぎ、有機層を分取した。有機層を水で2

0-4. 5 (9H), 3. 7-3. 5 (4H), 1. 9 NMR (8 ppm): 7. 4-7. 2 (15H), 5. ノシド37gを得た。 5 (s, 3H)

[0095] 工程5

脱枠下、三酸化クロム21gを3.5M硫酸94m1に 戻し、窒温で3時間撹拌した。反応液に水500m l を ホルム層を合わせ、洗液が中性を示すまで洗浄し、続い 工程4で得られた化合物37gをアセトン600m1に 容解した容液を適加した。適加終了後、反応液を室温に て飽和食塩木で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾 加え、クロロホルム500mlで3回抽出した。クロロ 燥した。溶媒を減圧下留去し、ベンジル4-0-アセチ ケー2、3ージー0ーベンジケーローグケロピラノツド 答解し、塩化ナトリウムー米浴でー5℃まで冷却した。 ウロン酸40gを得た。

[0096]工程6

工程5で得られた化合物20gをジエチルエーテル20 容媒を成圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト ペンジド4-0-アセチド-2, 3-ジ-0-ベンジド グラフィー (ヘキサンージエチルエーテル) で幇毀し、 0 m 1 に溶解し、フェニルジアゾメタン溶液を加えた。 -D-グルコピラノシドウロン酸ベンジルドスアル 1

容後13.7m1を加えた。 窒温で1.5時間撹拌した mlに溶解し、1Mナトリウムメトキシドーメタノール T程6で得られた化合物11.2gをメタノール130

[0101] 工程2

過剰のジアゾメタンを、酢酸を小瓜加えて分解した 溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル)で幇製し、ベ シル) -2, 3-ジ-0-ベンジル-α-ローグルコピ II程2で得られた化合物3.65gを用い、実施例1II 器9と同様の条件で酸化反応を行った。反応液に水15 0 m l を加えて、クロロホルムで抽出した。クロロホル ム層を合わせ、洗液が中性になるまで水で洗浄し、無水 後、残渣をジエチルエーテル100m1に溶解し、室温 ンジル4-0- (2-アセタミドー3, 4, 6ートリー Oーアセチルー2ーデオキシーBーDーガラクトピラノ 4 (16H), 3, 82 (s, 3H), 2, 11 (s, NMR (6 p p m) : 7. 4-7. 2 (15H), 5. 5 (d, 1H), 5, 25 (t, 1H), 5, 1-3. **硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した** で、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を適鼠加え 3H), 1, 98 (s, 3H), 1, 95 (6H) ラノシドウロン酸メチルエステル2.88を得た。 [0102] IM3

カリウム溶液で2回、水で1回洗浄し、無水偏酸マグネ ジン13m1に容解し、米冶下無水酢酸9.1m1を加 D-ガラクトピラノシル) -2, 3-ジ-O-アセチル - D - グルコピラノシドウロン酸メチルエステル 1. 5 **工程2で得られた化合物2.7gをメタノール1,80m** 水紫ガスを吹き込みながら、40℃で2.5時間撹拌し た。反応液からパラジウムー炭素を離去後、溶媒を減圧 えた後、宝温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し た後、歿液をジクロロメタンに溶解し、10%硫酸水素 シウムで乾燥した。城圧下溶媒を留去し、現渣をシリカ 3、4、6ートリーローアセチルー2ーデオキシーβー 下留去し、残液1. 5gを得た。残渣1. 32gをピリ 1に溶解し、10%パラジウムー炭素2.5gを加え、 ル) で精製し、アセチル4-0- (2-アセタミド-ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチ 4日を得た。

13 CNMR (8 ppm): 170. 2, 169. 9, 1 69. 5, 169. 2, 168. 5, 168. 3, 16 7. 9, 100, 3, 91, 6, 75, 5, 74, 4, NMR (6 p pm): 6. 3-3. 9 (13H), 3. 83 (s, 3H), 2, 17-1, 92 (21H) 72. 0, 70. 6, 70. 2, 69. 8, 66. 61. 1, 53. 0, 51. 5, 23. 1, 20. [0103]工程4 工程3で得られた化合物50mgを無水群酸40μ1に 溶解した。米冷下25%只化水茶酸一酢酸溶液0.2m 反応液をクロロホルムで布釈し、冷水、冷焰和炭酸水深 ナトリウム溶液、冷水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウ 1を加え、0~5℃で1時間、金襴で2時間撹拌した。

S

ルー2ーデオキシーα – D – ガラクトピラノシル)ーB ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、白色結晶の2,3 0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリーローアセチ -Dーグルコピラノシルウロン殻メチルエステル50m - ジーローアセチルー 1 ープロモー 1 ーデオキシー 4 ー gを得た。

3. 85 (s, 3H), 2. 14-1. 93 (18H) NMR (8 ppm): 6.57-3.7 (13H) [0104] 工程5

年)] に従い、ベンジル 2ーアジドー4,6-0ーベ ピエール・シネイ (Pierro Siney) ちの方 法 [カーボハイドレート・リサーチ (Carbohyd ンジリデンー2ーデオキシーBID-ガラクトピラノシ rate Res.) 155卷、131頁 (1986

[0105]工程6 ドを合成した。

0mg、よう化水銀449mg、モレキュラーシーブ4 1) 混合溶媒47mlを混合し、室温で1時間撹拌した I.程5で得られた化合物265mg、シアン化水銀84 A 3.41 gおよびペンゼンーニトロメタン (1:

ーニトロメタン (1:1) 混合溶媒11. 7mlに溶解 後、反応液中の不容物を谴去し、不容物を酢酸エチルで 冼浄した。趙液と冼液を合わせ、10%よう化カリウム 水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、現液をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタンーメタ ノール)で幇製し、粗精製物を得た。これをさらに、高 遊液体クロマトグラフィー (ヘキサンーエタノール) で 後、工程4で得られた化合物568.6mgをベンゼン した浴液を加えた。反応液を70℃で1.5時間撹拌

5-3.3 (23H), 3.81 (s, 3H), 2.0 NMR (8 ppm): 7.6-7.3 (10H), 5. 精製し、表題化合物 6.7mgを得た。 6-1.93 (18H)

13 CNMR (8 ppm) : 170. 4, 169. 8, 1 68. 7, 136. 9, 129. 1, 128. 5, 12 3. 0, 101. 0, 100. 6, 100. 4, 97. 2, 96. 2, 66. 5, 61. 7, 61. 3, 53. 8. 3, 128. 1, 126. 1, 122. 1, 10

IR (cm-1):2812,2117,1610,13 0, 51. 2, 51. 1, 29. 8, , 20. 7, 2 0.5

70, 1240, 1066, 1050 [0106] 実施例7: 0-β-ローグルコピランウロノシルー (1→3) -0 - 2 - アセタミド - 2 - デオキシー β - D - ガラクトピ ラノシルー (1→4) -0-8-ローグルコピランウロ ノシルー(1→3)−2−アセタミド−2−デオキシー D-ガラクトピラノース; [GlcA (β1-3) Ga INAc (81-4) -G1cA (81-3) GalN

メント3からの収率;19.4%)。

37

(20)

UTI (ウリナスタチン; 特田製薬社製) 116000

U/mlを含む生理食塩液51.8mlにメタロエンド 分のヒアルロニダーゼ阻事活性を測定し、ヒアルロニダ 一ゼ阻容画分を集めて凍結乾燥し、フラグメント1とし トリウム112.4mlを加え、25℃、24時間イン 性を有する画分を集めて凍結乾燥し、フラグメント2と ペプチダーゼ(生化学工業社製) 0.72U/m1を含 む0.1Mグリシン-木酸化ナトリウム級衝液(p H l ペートした後、0. 1M重成酸アンモニウムにて平衡化 したセファクリルS-200 (ファルマシア社製)を充 頃したカラム (5×87cm)を用いてゲル鐵過した画 た。フラグメント1、1124mgに0.5M水酸化ナ デックスG-75 (ファルマシア社製)を充填したカラ ム(5×87cm)を用いてゲル鐵過した両分のヒアル 1M酢酸极衝液 (pH5,0)24,1m1にノイラミ 0.0) 63.6m1を加え、37℃、3時間インキュ 後、0. 1M重成酸アンモニウムにて平衡化したセファ ロニダーゼ阻害活性を測定し、ヒアルロニダーゼ阻害活 した。フラグメント2、21.2mg/mlを含む0. キュペートした後、6 M塩酸にて p H 7. 0 に調整し た。この液を凍結乾燥によって、20m1に濃縮した ニダーゼ(シグマ社製)20リ/m1を含む同級衝液

曺画分を集めて承結乾燥した。 凍結乾燥粉末150mg ラム (5×88cm) を用いてゲル磁過した。各画分の た。フラグメント3、10mg/m!を含む0、15M 製) 100000U/mlを含む同級衝液1.2mlを ニウムにて平衡化したパイオゲルPー6(パイオラッド 1. 5mlを加え、37℃、24時間インキュベートし rデックスG-50 (ファルマシア社製)を充填したカ ヒアルロニダーゼ阻容活性を測定し、ヒアルロニダーゼ 阻害活性画分を集めて凍結乾燥し、フラグメント3とし 40m1にヒアルロニダーゼ (スプラーゼ; 特田製薬社 **哲え、37℃、24時回インキュベート、ついで、密腸** 水谷上で、10分間加熱した後、0.1M低炭酸アンモ 社製)を充填したカラム (2. 6×100cm)を用い てゲル濾過した。各画分のヒアルロニダーゼ阻害活性を **剛定し、分子位500~1500のヒアルロニダーゼ阻** に吸着させた後、0-0.2M塩化ナトリウムによる直 級数度勾配溶出を行なった。0.075M塩化ナトリウ ム溶出面分をパイオゲルP-2 (パイオラッド社製) を **充填したカラムにて脱塩した後、凍結乾燥し、本発明の** た後、O. 1M重模酸アンモニウムにて平衡化したセフ 高速液体クロマトグラフィーシステム (ALC/GPC 204,ウォータース社製)に抜着させたモノQ(ファ オリゴ糖である表題化合物17.6mgを得た(フラグ 塩化ナトリウム添加50mM酢酸殻倒液(p H 4. 0) ルマシア社製) を充填したカラム (1. 0×10cm) を超純木3.0m1にて溶解し、超純木にて平衡化し、

を、以下の方法で測定した。得られた表題化合物50も 1. 25mg/mlを含む無水メタノール0. 1mlを 【0107】 ウロン酸含血およびガラクトサミン含量 しくは100με/mlを含む超純水0.5mlに0. 0.2.5Mホウ酸ナトリウムを含む硫酸2.5mlを加 え、部隊水浴上で、10分間、さらに、カルパゾール

加え、15分間加熱した後、改長530nmにおける吸 光度を測定し、Dーグルクロン酸4~40uB/m1を 含む超純水を標準物質とした時の吸光度より、ウロン酸

た。塩酸を減圧留去し、残渣を超純水の、5m1に溶解 した後、アミノ酸自助分析機を用いて、ガラクトサミン 含量を算出した。表題化合物 0.2 mg に 6 M塩酸 0. 4m1を加え、減圧封管中、110℃、6時間加熱し **含品を測定した。測定結果は以下の通りであった。** [結果] ウロン酸含品 (%) :44.5

圧封管中、110℃、6時間加熱した。塩酸を減圧留去 し、超純木0.1mlに溶解した後、その液10μlを **ウロン酸について、以下の確認試験を行った。 得られた** 表題化合物 0.5 mgに4M塩酸 0.2 m 1を加え、竣 用い、 nーブタノール:酢酸:水=44;16;40を 展開液として、シリカゲル遊園クロマトグラフィーを行 った後、アニスアルデヒドー硫酸発色法によって、糖の **検出を行った。得られた結果を以下にRf値として示し** た。なお、標準物質として、Dーガラクトサミン(シグ グルクロン酸 (半井化学社製) およびDーグルクロノラ マ社製)、ローガラクツロン酸(半非化学社製)、ロー ガラクトサミン合供 (%) :48.8 クトン (半井化学社製) を用いた。 20

数題化合物 0.24 (Dーグルクロン酸) 0. 43 (D-グルクロノラクトン) 0. 32 (Dーガラクトサミン)

Dーグルクロノラクトン:0. 44 D-ガラクトサミン: 0, 31 D-ガラクツロン酸: 0.26 D-グルクロン酸: 0.24

[0108] 実施例8:

英施例1の化合物10.5mg/mlを含む0.1M酢 ゲーゼ (シグマ社製) 100000リ/m | を含む同様 バイオゲル P-2 (バイオラッド社製)を充填したカラ ム (5. 6×100cm) を用いてゲル歯過し、分子位 Oー2ーアセタミドー2ーデオキシーβーDーガラクト ピラノシルー (1→4) -0-β-ローグルコピランウ ロノシルー(1→3)-2-アセタミド-2-デオキシ 数級衝液(μ H 5.0) 5 2 2 5 μ 1 に β ーグルクロニ トした後、O. 1M虹炭酸アンモニウムにて平衡化した 衝液275u1を加え、31℃、48時間インキュベー -D-ガラクトピラノース; [GaINAc (β1-4) G1cA (β1-3) GalNAc] の製造

8

した後、凍結乾燥し、本発明のオリゴ糖である装題化合 9末40mgを超純木0.8m1にて容解し、超純木に て平衡化し、高速液体クロマトグラフィーシステム(A LC/GPC 204、ウォータース社製)に装着させ たポリアニオンSI(ファルマシア社製)を充填したカ 2 (バイオラッド社製)を充填したカラムを用いて脱塩 300~400の回分を集めて凍結乾燥した。凍結乾燥 た。O. 1M塩化ナトリウム溶出画分をパイオゲルPー ラム (0. 5×5.0cm) に吸着させた後、0-0. 2 M塩化ナトリウムによる直線濃度均配溶出を行なっ 物を得た (災施例7の化合物からの収率;34.7

実施例7と同様の方法により、ウロン酸含畳およびガラ 分子瓜:600

ガラクトサミン含量 (%) :64. **ウロン酸合臣 (%) :25.2** クトサミン合品を測定した。

0-8-10-グルコピランウロノシルー (1→3) -2 [0109] 灾焰例9:

英鮨例8の化合物3mg/m1を含む超純水60μ1に を含むの、1Mクエン酸-燐酸級衝液(p H 4、0)2 40ょ1を加え、37℃、48時間インキュベートした 後、0. 1M重収酸アンモニウムにて平衡化したパイオ Nーアセチルーβーヘキソサミニダーゼ125U/ml ーアセクミドー2ーデオキシーDーガラクトピラノー ス: [ClcA (B1-3) GaINAc] の製造

リゴ獣である装題化合物を得た(実施例8の化合物から (2. 6×100cm)を用いてゲル醤過した。分子供 200~600の両分を集めて凍結乾燥し、水発明のオ ゲルPー2 (パイオラッド社製)を充填したカラム の収料:50.0%)。

実施例7と同様の方法により、ウロン酸含肚およびガラ 分子量:397

ガラクトサミン含量 (%) :35.4 **ケロン酸谷原 (%) :39.8** クトサミン含量を測定した。

られる本発明のオリゴ誘導体である化合物は、上述の実 [0110] 次に、本発明の化合物を含有する製剤の実 範囲を実施例A~Dにおいて示すが、本発明は以下の実 施例に限定されるものではない。各実施例A~Dに用い 福倒1、7、8、9の表題化合物である。

10 8 1.58 3 ポリエチレングリコール6000 10g [0111] 実施例A: 庭剤 **シウリル鶏敷ナトリウム** 実施例7の化合物 コーンスターチ

加え混合後そのまま冷却する。固化した混合物を粉砕器 こかけ造粒する。本顆粒をステアリン酸マグネシウムと ラウリル硫酸ナトリウム、コーンスターチおよび乳糖を 復合後圧縮打錠して<u>低低250mgの錠剤とする。</u> [0112] 実施例B:錠剤

12g 1. 5 g 1.58 ステアリン酸トグネシウム ポリビニルアルコール ポテト酸粉

ト酸粉を均一に混合する。この混合物にポリピニルアル コールの木容液を加え、過式照粒造粒法により順粒を調 **製する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウム** 上記成分を秤盘した後、実施例8の化合物、乳糖、ポテ を混合した後圧縮打錠して低位200mgの錠剤とす

【0113】実施例C:カプセル剤

10g 2 5 g 実施例1の化合物 コーンスターチ が競技

数結晶セルロース

ネシウムを加えた後さらに数分間混合する。混合粉体を 上記成分をそれぞれ秤畳した後、ステアリン酸マグネシ ウム以外の4成分を均一に混合する。ステアリン酸マグ No. 1のハードカプセルに200mgずつ光填し、カ 0.5g メデアリン酸トグネツウム プセル剤とする。

[0114] 実施例D: 散剤 実施例9の化合物

上記成分をそれぞれ稈品した後、均一に混合して20% 20g 7 9 g ステアリン酸マグネシウム

放剤とする。

実施例1の化合物を乳鉢でよく研磨して微細な粉末とし 100g ポリエチレングリコール1500 1808 ポリエチレングリコール4000 7208 [0115] 実施例E: 坐剤 実施例1の化合物

上記成分をそれぞれ秤品した後、注射用減菌蒸留水に溶 群し、鐵過減菌後10mlアンプルに5mlずの分注 た後、熔融法によって 1gの直腸坐剤とする。 100ml 0.9g 【0116】実施例F:注射剤 0. 1 g し、格封して注射剤とする。 実施例8の化合物 注射用碱菌蒸留水 木酸化ナトリウム 塩化ナトリウム 9

[発明の効果] 本発明のオリゴ誘導体は、強力なヒアル ロニダーゼ阻害作用を示し、また、ラット肥満細胞から [0117]

ន

上記成分を伴頂した後、ポリエチレングリコール600

2 5 g

0.5g

ステアリン酸ァンネツウム

0を70~80℃に加温し、これに実施例7の化合物、

A反応抑制作用など、炎症、アレルギーおよび喘息など の実験動物モデルにおいて顕著な治療効果を示し、安全 性も高い。従って、これらのオリゴ誘導体は、優性関節 後、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、過敏症、枯 のヒスタミン遊離抑制作用、ラットおよびモルモットに おけるアナフィラキシー気道収縮抑制作用、マウスPC リウマチ、変形性関節症、腰痛症、気管支喘息、結膜

に極めて有用である。また、本発明は、このような優れ ーなどの各種炎症性疾患およびアレルギー性疾患の治療 **草熱(花粉症)、血管神経性浮腫、蕁麻疹、中耳炎、ア** レルギー性日間炎、食物アレルギーおよび凝物アレルギ たオリゴ誘導体を製造するうえで有用な製造方法を提供

するものである。

レロン下ふージの矯み

// C 0 7 H 13/06 (51) Int.Cl.5

15/10

庁内整理番号

<u>-</u>

(72)発明者

東京都新宿区四谷一丁目7番地 特田製薬

觀別記号

技術表示箇所

西岛和

株式会社内